

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Senzorické a senzitivní dysfunkce u neurodegenerativních postižení bazálních ganglií

Sensory and sensitive dysfunctions in neurodegenerative disorders of the basal ganglia

MUDr. Aleš Kopal

2019

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Školící pracoviště: Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1.LF UK a VFN v Praze

Školitel: prof. MUDr. Jan Roth, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

OBSAH

Obsah	3
Abstrakt v češtině	5
Abstrakt v angličtině	6
ÚVOD	7
1. Bazální ganglia: anatomie a fyziologie	7
1.1 Senzorické a senzitivní zapojení bazálních ganglií	7
2. Bazální ganglia: patofyziologie	8
3. Parkinsonova nemoc	8
3.1 Senzorické poruchy Parkinsonovy nemoci	9
4. Studie 1: Vyšetření čichu u neurologických onemocnění pomocí Testu parfémovaných fixů	10
4.1 Cíle studie	10
4.2 Hypotézy	10
4.3 Metody	10
4.4 Výsledky	13
4.5 Diskuze	14
4.6 Závěry a zhodnocení	15
5. Studie 2: Nový test libosti vůně u Parkinsonovy nemoci	16
5.1 Cíle studie	16
5.2 Hypotézy	16
5.3 Metody	16
5.4 Výsledky	18
5.5 Diskuze	21
5.6 Závěry a zhodnocení	22
6. Studie 3: Změny retiny se nepodílejí na vzniku zrakových halucinací u Parkinsonovy nemoci	23
6.1 Cíle studie	23
6.2 Hypotézy	23
6.3 Metody	23
6.4 Výsledky	24
6.5 Diskuze	26
6.6 Závěry a zhodnocení	29
7. Huntingtonova nemoc - obecný úvod	31
7.1 Senzorické dysfunkce u Huntingtonovy nemoci	31
8. Studie 4: Pacienti s Huntingtonovou nemocí nemají strukturální a funkční postižení retiny	31
8.1 Cíle studie	31
8.2 Hypotézy	31
8.3 Metody	32
8.4 Výsledky	32
8.5 Diskuze	34
8.6 Závěry a zhodnocení	35
9. ZÁVĚR	37

POUŽITÁ LITERATURA	39
Příloha č. 1 Seznam publikací doktoranda	42

ABSTRAKT

Komplexní činnost bazálních ganglií je ovlivněna četnými senzoryckými a senzitivními stimuly. V předkládaných studiích se zabýváme čichem a zrakem, jejichž parametry jsme zkoumali u neurodegenerativních onemocnění bazálních ganglií - Parkinsonovy nemoci (PN) a Huntingtonovy nemoci (HN). V první studii se věnujeme použití Testu parfémovaných fixů (Odourized Markers Test - OMT) s cílem zjistit jeho použitelnost k detekci čichových prahů u pacientů s PN a dále zjistit, zda odliší neurodegenerativní poruchy čichu od poruch čichu jiné etiologie. Výsledky ukazují, že OMT je použitelný u pacientů s PN, je srovnatelný s testem Sniffin' Sticks, neboť dokládá nižší bodové zisky u pacientů s PN ve srovnání se zdravými osobami, neodliší však jiné etiologie poruchy čichu. V další studii jsme demonstrovali vyšetření libosti čichových stimulantů u pacientů s PN pomocí Nového testu libosti vůně (NTLV). Zjišťovali jsme vhodnost a validitu jeho použití. Zjistili jsme, že pacienti s PN měli nižší skóre hodnocené libosti odorantů oproti zdravé skupině v korelaci s testy Sniffin' Sticks a OMT. V následující studii jsme zkoumali, zda pacienti s PN se zrakovými halucinacemi (PNH+) mají přítomné strukturální a funkční změny sítnice zjistitelné pomocí optické koherenční tomografie (OCT) a pomocí 2,5% kontrastní senzitivity v porovnání s pacienty PN bez halucinací (PNH-). Nejistili jsme žádné statisticky signifikantní rozdíly v tloušťce peripapilární vrstvy retinálních nervových vláken (RNFL), v makulární tloušťce a objemu a ani v 2.5% kontrastní senzitivitě mezi pacienty PNH+ a PNH-. V závěrečné části práce prezentujeme studii, ve které jsme zjišťovali, jaké jsou u pacientů s HN strukturální a funkční parametry retiny měřené pomocí OCT a Pelli-Robson Contrast sensitivity testu a Farnsworth D-15 Color testu. Nejistili jsme žádné statisticky signifikantní rozdíly v průměrné tloušťce RNFL, v tloušťce temporálního segmentu RNFL a v makulárním objemu mezi pacienty s HN a zdravými kontrolami. Nenašli jsme také žádnou patologii v kontrastní senzitivitě u pacientů s HN.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, Huntingtonova nemoc, kontrastní senzitivita, barevná diskriminace, optická koherenční tomografie, Test parfémovaných fixů, Nový test libosti vůně

ABSTRACT

Complex functions of the basal ganglia are affected by numerous sensory and sensitive stimuli. In our studies, we investigated parameters of sense of smell and vision in neurodegenerative diseases of the basal ganglia - Parkinson's disease (PD) and Huntington's disease (HD). In the first study, we use Odourized Markers Test (OMT) to determine its applicability in PD patients, and to determine whether it distinguishes olfactory disorders between neurodegenerative and other disorders. Results show that OMT is applicable for PD patients and comparable to Sniffin' Sticks as it demonstrates gains of lower scores in PD patients compared to healthy subjects, but they do not differentiate other etiology of olfactory disorders. In the next study, we tested the pleasantness of odor stimulants in PD patients using New test of odor pleasantness (NTOP). We investigated suitability and validity of its use. We found that PD patients had lower odor rating score compared to healthy group correlated with Sniffin' Sticks and OMT. In the following study, we examined whether PD patients with visual hallucinations (PDH+) have structural retinal changes measured by optical coherence tomography (OCT) and functional retinal changes examined by 2,5% contrast sensitivity test compared to PD patients without hallucinations (PDH-). We found no statistically significant differences in peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, macular thickness and volume, nor in 2.5% contrast sensitivity test between PDH+ and PDH-. In the final part of the work we presented the study in which retinal structural parameters measured by OCT and retinal functional parameters measured by Pelli-Robson Contrast Sensitivity Test and Farnsworth D-15 Color Test were investigated in HD patients. We found no statistically significant differences in mean RNFL thickness, RNFL temporal segment thickness, and macular volume between HD patients and healthy controls. We found no pathology in contrast sensitivity in HD patients and the results of color discrimination were ambiguous.

Key words: Parkinson's disease, Huntington's disease, contrast sensitivity, color discrimination, optical coherence tomography, Odourized markers test, New test of odor pleasantness

ÚVOD

1. Bazální ganglia: anatomie a fyziologie

Bazální ganglia jsou podkorové mozkové struktury, které anatomicky sestávají z corpus striatum, globus pallidus (pallidum), amygdala, claustrum, striatum ventrale a pallidum ventrale. Corpus striatum tvoří nucleus caudatus a putamen. Globus pallidus má dvě části: zevní pallidum a vnitřní pallidum. Z funkčního hlediska k bazálním gangliím řadíme dále nucleus subthalamicus, které je částí subthalamu a substantia nigra - pars reticularis, která je součástí mezencefalón. Úzký funkční vztah k bazálním gangliím mají struktury nucleus basalis Meynerti, substantia nigra - pars compacta a area ventralis tegmenti Tsai, které jsou součástí mezencefalón. (Petrovický P et al. 2008)

Bazální ganglia mají několik funkcí. Motorické funkce se účastní řízení hybnosti. Jsou zodpovědné za provádění vrozených pohybových vzorců a naučených pohybových stereotypů. Afektivní a kognitivní funkce se účastní komplexního projevu chování. (Petrovický P et al. 2008). Bazální ganglia mají také významnou roli v učení a plánování motorických projevů v souvislosti se specifickými senzorickými podněty nebo podněty prostředí (Shepherd GM et Grillner S 2018, Soghomonian JJ et al. 2016).

Bazální ganglia jsou z funkčně anatomického hlediska vzájemně propojeny se strukturami a oblastmi, s kterými tvoří paralelně pracující funkční celky. Tyto funkční celky jsou uspořádány do tzv. zpracovacích okruhů bazálních ganglií, které zahrnují jeden hlavní a čtyři vedlejší okruhy. (Petrovický P et al. 2008)

1.1 Senzorické a senzitivní zapojení bazálních ganglií

Bazální ganglia jsou zapojena do funkčních okruhů, jejichž součástí jsou mozkové struktury, které zpracovávají senzorické a senzitivní podněty. Všechny periferní informace jsou vzájemně koordinovány. Zpracovací okruhy bazálních ganglií tak dostávají komplexní informace z periferie, které jsou důležité pro motorické, afektivní a kognitivní funkce. (Petrovický P et al. 2008, Soghomonian JJ et al. 2016)

2. Bazální ganglia: patofyziologie

Dysfunkce bazálních ganglií se projeví motorickými, afektivními, kognitivními poruchami a poruchami chování. Ty jsou způsobeny dysbalancí na úrovni zpracovacích okruhů bazálních ganglií. (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008)

Motorické poruchy bazálních ganglií můžeme rozčlenit do dvou extrapyramidových syndromů - hypokinetického (parkinsonského) a hyperkinetického syndromu. K hypokinetickému syndromu patří akineze, hypokineze, bradykineze a rigidita. Nejčastějším neurodegenerativním onemocněním, které má příznaky hypokinetického syndromu je Parkinsonova nemoc. K hyperkinetickému syndromu patří chorea, balismus, dystonie, dále také tremor, myoklonus a tiky. Příznaky chorey má např. Huntingtonova nemoc (Ambler Z et al. 2004, Petrovický P et al. 2008).

3. Parkinsonova nemoc

Parkinsonova nemoc (PN) je chronické progresivní neurodegenerativní onemocnění, které se vyskytuje u více než 1% osob starších 60 let. Patří k 2. nejčastějšímu neurodegenerativnímu onemocnění. Projevuje se motorickými a nemotorickými příznaky. K charakteristickým příznakům nemoci patří motorické příznaky - bradykineze, rigidita, klidový třes a posturální instabilita. Průměrný věk na počátku PN je kolem 60 let. (Menšíková K et al. 2013). V etiologii PN se uplatňují jednak multifaktoriální příčiny (sporadické formy onemocnění) a jednak genetické příčiny (5-10%).

Hlavním neuropatologickým nálezem u PN je depigmentace jader substantia nigra a locus coeruleus, úbytek neuronů, glióza a přítomnost cytoplazmatických inkluzí, tzv. Lewyho tělísek v neuronech a axonálních inkluzí, tzv. Lewyho neuritů. (Růžička E et al. 2010).

Z patofyziologického hlediska je základním mechanismem vzniku PN ztráta dopaminergních neuronů substantia nigra pars compacta s následnou dopaminergní hypofunkcí ve striatu (Menšíková K et al. 2013).

Nemotorické symptomy Parkinsonovy nemoci

PN se projevuje celou řadou nemotorických symptomů. Jedná se jednak o různé neuropsychiatrické symptomy, nejčastěji deprese, psychotické poruchy, kognitivní poruchy,

úzkost a apatie, dále se vyskytují poruchy spánku, autonomní poruchy (ortostatická hypotenze, mikční poruchy, zažívací potíže, pocení, sialorea, seborea, sexuální poruchy). Objevují se také různé sensorické symptomy (poruchy čichu, porucha barevné diskriminace a kontrastní senzitivity) a další nespecifické symptomy (únava, bolest, parestezie, dysestezie aj.). Některé z nich předcházejí rozvoji motorických symptomů i o řady let, jiné se objevují v průběhu nemoci a další se projevují až v pokročilých stádiích PN. (Jellinger KA 2012)

3.1 Sensorické poruchy Parkinsonovy nemoci

Sensorické dysfunkce u PN se vyskytují u 40 až 90% pacientů a objevují se již v časných stádiích nemoci. Patří k nim zejména čichové poruchy, zrakové poruchy vznikající v důsledku sensorických abnormalit a bolesti. Jejich etiopatogeneze není dosud zcela známa. (Zhu M et al. 2016)

Čichové postižení u Parkinsonovy nemoci

Čichové poruchy u PN zahrnují poruchy prahu detekce, identifikace, diskriminace a paměťové rozpoznávání odorantů. Čichové postižení je oboustranné. Vzácně je přítomna úplná ztráta čichu. Hyposmie postihuje až 90% pacientů a ukazuje se, že se vyskytuje již v premotorickém stádiu nemoci.

Zrakové postižení u Parkinsonovy nemoci

Zrakové dysfunkce u PN jsou dány poruchami zpracovávání od primárně sensorické úrovně retiny až po cerebrální ventrální temporální lalok. U PN jsou popsány zrakové deficity zahrnující poruchy zrakové ostrosti, barevného vidění včetně poruchy barevné diskriminace, poruchy očních pohybů až po různé druhy zrakových iluzí a halucinací. (Zhu M et al. 2016)

4. Studie 1: Vyšetření čichu u neurologických onemocnění pomocí Testu parfémovaných fixů

Olfactory Testing in Neurological Diseases using Odourized Markers Test

4.1 Cíle studie

1. Prvním cílem studie bylo zjistit, zda osoby s PN získají nižší bodový zisk v Testu parfémovaných fixů (Odourized Markers Test, OMT) než osoby s jiným neurologickým onemocněním.

2. Druhým cílem studie bylo zjistit, zda se na základě výsledků čichových testů OMT a Sniffin' Sticks podaří odlišit osoby s PN od pacientů s poruchou čichu vzniklou na podkladě jiné etiologie.

4.2 Hypotézy

1. Pacienti s PN získají nižší bodový zisk v Testu parfémovaných fixů (Odourized Markers Test, OMT) než osoby s jiným neurologickým onemocněním.

2. Čichové testy OMT a Sniffin' Sticks neodliší pacienty s PN od pacientů s poruchou čichu vzniklou na podkladě jiné etiologie.

4.3 Metody

Do studie bylo zařazeno 218 osob (98 mužů a 120 žen), průměrného věku 51,1 let (SD=18,7). Vyšetřeny byly osoby zdravé, pacienti se sinonazálním onemocněním, s PN, s RSM a s jiným neurologickým onemocněním. Počty nemocných v jednotlivých skupinách a průměrný věk jsou uvedeny v tabulce 1, v tabulce 2 pak zastoupení pacientů dle diagnóz ve skupině s jiným neurologickým onemocněním.

Po odebrání anamnestických dat bylo provedeno subjektivní hodnocení čichu - normální (normosmie), zhoršený (hyposmie) a zcela ztracený (anosmie). U 103 osob byl proveden test MMSE (Mini Mental State Examination). Následně bylo u všech účastníků studie provedeno vyšetření čichu pomocí testu OMT a Sniffin' Sticks testu (vyšetření identifikace). U části osob pak bylo provedeno rinoendoskopické vyšetření.

Etiologie	Počet vyšetřených	Průměrný věk ± SD
zdravé osoby	64	46,3 ± 21,7
sinonazální onemocnění	29	49,3 ± 15,5
povirové poruchy čichu	6	51,8 ± 20,5
poúrazové poruchy čichu	16	43,7 ± 14,5
Parkinsonova nemoc	30	68,8 ± 10,9
roztroušená skleróza	30	43,3 ± 14,8
jiná neurologická onemocnění	30	57,4 ± 15,5
ostatní příčiny poruch čichu	13	50,9 ± 15,7

Jiná neurologická onemocnění	Počet vyšetřených
Neuropatie periferních nervů	9
Centrální mozková příhoda	7
Tumory nitrolebí	4
Epilepsie	3
Vertigo	2
Cefalea	2
Ostatní	3

Vyšetření testem OMT

Vyšetření osob za použití této metody se sestávalo ze dvou částí. V první části měla vyšetřovaná osoba za úkol pojmenovat jednotlivé vůně vždy jiným názvem. Za každý odlišný název získala osoba jeden bod. Pokud osoby nedokázaly vůni fixu pojmenovat nebo označovaly fixy stejným názvem, nezískaly žádný bod. V druhé části byla k jednotlivým předkládaným vůním přiložena nápověda ve formě čtyř názvů, z kterých musela vyšetřovaná osoba označit jeden nejvhodnější pro danou vůni (tabulka 3). Za správnou odpověď získaly osoby jeden bod. Předkládané názvy u tohoto postupu byly voleny tak, aby všechny odpovídaly barvě fixů. Maximální zisk při použití této metody byl 12 bodů. Pět a méně bodů ukazovalo na možnou anosmii.

Tab. 3. Možnosti nabízené při vyšetření pomocí testu OMT

1.	lékořice	pepř	paprika	rybíz
2.	banán	citrón	Jablko	ananas
3.	čokoláda	čaj	skořice	káva
4.	grep	jahoda	pomeranč	broskev
5.	paprika	jablko	Kíwi	banán
6.	pomeranč	mandarinka	Jahoda	rybíz

Tučně jsou vyznačeny správné odpovědi. Nejprve je předkládán černý, pak žlutý, hnědý, modrý, zelený a červený fix

Vyšetření testem Sniffin' Sticks (identifikace)

Při vyšetření identifikace testem Sniffin' Sticks je pacientovi předloženo celkem 16 různých vůní obsažených v náplních podobných fixům. U každé z nich musí pacient označit nejpriléhavější název ze čtyř nabídnutých možností. Pokud označí správné jméno k pachové látce, je mu přidělen bod.

Rinoendoskopické vyšetření

U pacientů se sinonazálním onemocněním, s poúrazovou poruchou čichu, poruchou čichu po virovém onemocnění a nemocných s ostatní příčinou poruchy čichu (poslední skupina souboru – tabulka 1) bylo provedeno endoskopické vyšetření dutiny nosní a nosohltanu.

Statistické zpracování dat

Data byla zpracována programem NCSS 2007. Pro popis dat byla použita deskriptivní statistika. Ke srovnání zastoupení pohlaví, subjektivního hodnocení čichu, abúzu cigaret a rinoskopického nálezu v dutině nosní byl v jednotlivých skupinách použit χ^2 test. K porovnání věku v jednotlivých skupinách a k zhodnocení schopnosti čichových testů odlišit jednotlivé etiologické skupiny byla použita Kruskal-Wallisova neparametrická analýza rozptylu s následným mnohonásobným porovnáním (Dunnův test s Bonferroniho modifikací).

4.4 Výsledky

Při porovnání věku osob v jednotlivých skupinách (tab. 1) je zřejmé, že pacienti s PN byli nejstarší, následovaly osoby skupiny jiná neurologická onemocnění a osoby s povirovou poruchou čichu. Věk pacientů s PN se lišil od všech ostatních skupin. Zastoupení pohlaví se v jednotlivých skupinách statisticky významně nelišilo, stejně tak nebylo ve skupinách významně rozdílné zastoupení kuřáků. V jednotlivých skupinách se významně lišilo subjektivní hodnocení čichu. U pacientů vyšetřených pro poruchu čichu žádný neudal normosmii. Ve skupině osob s PN 60% osob udalo normální čich, 40% zhoršený, žádný pak neudal úplnou poruchu čichu. Ve skupině pacientů jiná neurologická onemocnění udalo 70% normální čich a 30% osob čich zhoršený. Soubor vyšetřených osob se lišil v rinoendoskopickém vyšetření. U pacientů se sinonazálním onemocněním byla přítomna patologie v dutině nosní v 79%, nejčastěji se jednalo o nosní polypy.

Mediány bodových zisků v jednotlivých skupinách dle etiologie jsou uvedeny v tabulce 4. Nejnížší bodové zisky byly ve skupině nemocných vyšetřených pro poruchu čichu (poúrazová, povirová porucha čichu, ostatní příčina poruchy čichu) a nemocných s PN. Nejvyšší bodové zisky byly u zdravých osob a pacientů s RSM.

Etiologie	OMT medián (10.-90. percentil)	Sniffin' Sticks medián (10.-90. percentil)
zdravé osoby	9 (6-12)	12 (8-15)
sinonazální onemocnění	8 (2-11)	12 (2-15)
povirová porucha čichu	6 (2-11)	9,5 (1-11)
poúrazová porucha čichu	3 (0,7-5,6)	4 (0,7-9,5)
Parkinsonova nemoc	6 (2-8)	8 (4-11)
roztroušená skleróza	9 (7-11)	11,5 (6,1-15)
ostatní neurologická onemocnění	8 (5-10,9)	10 (5,1-14)
jiné příčiny poruch čichu	4 (1,4-9,8)	9 (3,4-13,2)

Při testování hypotézy shody OMT mezi skupinami dle příčiny se mediány bodového zisku osob s PN lišily od pacientů s RSM i od pacientů s jiným neurologickým onemocněním. Výsledky čichových testů dvou posledně jmenovaných skupin nebyly významně rozdílné (tab.

5). U testu Sniffin' Sticks byly mediány osob s PN významně rozdílné od osob s RSM a od osob s jiným neurologickým onemocněním. Mediány bodových zisků osob s RSM a s jiným neurologickým onemocněním nebyly významně rozdílné.

4.5 Diskuze

Výsledky potvrdily statisticky významně nižší bodové zisky u osob s PN nejen ve srovnání se zdravými osobami, ale i ve srovnání s osobami trpícími jiným neurologickým onemocněním. Výsledky čichových testů naší studie jsou zcela v soulase s ostatními studiemi zaměřenými na čich u pacientů s PN (Doty RL et al. 1995, Serby M et al. 1985). Výsledky jsou v korelaci s testem Sniffin' Sticks.

Tab. 5. Statisticky významně rozdílné výsledky testů OMT

Etiologie	Zdravé osoby	Sinonaz. onem.	Virová porucha čichu	Poúraz. porucha čichu	PN	RSM	Jiná neurol. onem.	Ostatní příčiny poruch čichu
Zdravé osoby		X	X	B	B		X	B
Sinonaz. Onem.	X			B	X			X
Virová porucha čichu	X			X				
Poúrazová porucha čichu	B	B	X			B	B	
PN	B	X				B	X	
RSM				B	B			B
Jiná neurol. onem.	X			B	X			X
Ostatní příčiny poruch čichu	B	X				B	X	

Kruskal-Wallisova neparametrická analýza rozptylu s následným mnohonásobným porovnáním mezi jednotlivými skupinami s Bonferoniho modifikací jsou označeny písmenem B, bez modifikace (méně přesné) písmenem X.

PN - Parkinsonova nemoc, RSM - roztroušená skleróza mozkomíšní

Výsledky testu OMT osob s PN však nebyly významně odlišné od pacientů s pouřazovou a povirovou poruchou čichu, lišily se však od osob se sinonazálním onemocněním. Většina studií jednoznačně prokazuje horší čichové schopnosti u osob s PN (Doty RL et al. 1992 (a), Hawkes CH et al. 1997).

Odlišné výsledky osob s PN od ostatních s neurologickým onemocněním byly dosaženy jak testem Sniffin' Sticks, tak testem OMT. OMT přitom obsahuje pouze šest pachových látek proti 16 v testu Sniffin' Sticks. Validní výsledky testu OMT v naší studii lze vysvětlit dvěma způsoby. Jednak Test OMT se skládá ze dvou částí a fixy jsou tak pacientům předkládány dvakrát. V testu Sniffin' Sticks volí vyšetřovaná osoba vždy jednu ze čtyř nabídnutých možností a všechny obaly mají bílou barvu. V OMT jsou fixy barevně označeny tak, že barvy odpovídají vůním obsažených ve fixech. V nabídnutých možnostech (tab. 3) jsme proto při tvorbě testu vždy respektovali barvu fixu a falešné názvy volili v souladu s nabízenou barvou.

Celkem 18 osob (60%) s PN udalo subjektivně normální čich. U pěti z nich (28%) však bylo skóre OMT pět a méně bodů, což ukazuje na výraznou poruchu čichu. Normální čich v testu OMT byl pouze u jednoho pacienta. U těch pacientů s PN, kteří udali hyposmii (12 osob), získalo pět a méně bodů dokonce 67% z nich (8 osob). Výsledek odpovídá literárním údajům, dle kterých si pouze část pacientů poruchu čichu uvědomuje (Doty RL et al. 1988).

Z výsledků obou čichových testů je patrné, že nejnižší bodový zisk získaly osoby s pouřazovou poruchou čichu. Tento výsledek je ve shodě s literárními údaji (Jafek BW et al. 2000), které popisují u posttraumatické etiologie poruchy čichu závažnější.

4.6 Závěry a zhodnocení

Výsledky potvrdily statisticky významně nižší bodové zisky u osob s PN nejen ve srovnání se zdravými osobami, ale i ve srovnání s osobami trpícími jiným neurologickým onemocněním. Výsledky jsou v korelaci s testem Sniffin' Sticks, které také dokládají nižší bodové zisky u osob s PN ve srovnání se zdravými a s pacienty s jiným neurologickým onemocněním. Výsledky testu OMT osob s PN však nebyly významně odlišné od pacientů s pouřazovou a povirovou poruchou čichu.

V této studii jsme potvrdili naši hypotézu, že pacienti s PN získají nižší bodové zisky v OMT oproti pacientům s jiným neurologickým onemocněním. Lze tedy shrnout, že OMT lze použít k diagnostice poruch čichu u PN. Dále jsme potvrdili hypotézu, že na základě výsledků čichových testů OMT a Sniffin' Sticks se neodlišují pacienti s PN od pacientů s poruchou čichu vzniklou na podkladě jiné etiologie. OMT tak nelze použít k odlišení etiologie poruch čichu.

5. Studie 2: Nový test libosti vůně u Parkinsonovy nemoci

New test of odor pleasantness in Parkinson's disease

5.1 Cíle studie

1. Cílem naší studie bylo vyšetřit libost čichových stimulantů u pacientů s PN pomocí Nového testu libosti vůně (NTLV) a posoudit vhodnost jeho užití.

2. Dalším cílem bylo porovnat výsledky NTLV se standardizovanými čichovými testy - Sniffin' Sticks (část identifikace) a Odorized Marker Test (OMT) a zhodnotit jeho validitu u pacientů s PN.

5.2 Hypotézy

1. NTLV je vhodný k vyšetření čichových funkcí u pacientů s PN.

2. NTLV poskytuje validní výsledky v hodnocení čichových funkcí u pacientů s PN v porovnání se standardizovanými čichovými testy - Sniffin' Sticks (část identifikace) a Odorized Marker Test (OMT).

5.3 Metody

Předběžná studie

V předběžné studii jsme vyšetřili pomocí testu NTLV 83 zdravých osob (z toho 58 žen) ve věku mezi 61-95 let (průměrný věk 74,4 let). Naším cílem bylo identifikovat nejčastěji vybraný typ libosti vůně pro každý odorant z NTLV u zdravých osob ve věku 61 a více let. Jednotlivé odoranty použité v NTLV jsou uvedeny v Tab. 1. Vyšetřovací postup je uveden níže.

Hlavní studie

Vyšetřili jsme 30 pacientů s PN (15 žen a 15 mužů) s průměrným věkem 71,1 let (v rozmezí 55-81 let) a 31 zdravých osob (20 žen a 11 mužů) s průměrným věkem 68 let (v rozmezí 39-89 let). Vyšetření bylo rozděleno na tři části. V první části byli účastníci studie dotazováni na anamnézu, negativní zdravotní návyky (jako kouření, pití alkoholu), pracovní prostředí, chronicky užívanou medikaci, nemoci a eventuální čichové poruchy, které prodělali. Dále byli dotazováni, aby subjektivně zhodnotili pomocí vizuální analogové škály (VAS) svůj čich, chuť, nosní průchodnost a náladové rozpoložení. Čichové testy byly provedeny v druhé části sezení. Pro účely naší studie jsme použili ke zhodnocení čichu NTOP, Sniffin' Sticks test (část identifikace) a OMT.

NTLV sestává z 32 odorantů (viz tab. 1) v podobě fixů. Vyšetřovaný zařazuje každý odorant do jedné kategorie: příjemná, neutrální, nepříjemná nebo zapáchající. Za každou odpověď, která se shodovala s odpovědí zdravých osob z předběžné studie byl přidělen 1 bod. Celkové skóre je dáno součtem všech bodů.

Sniffin' Sticks test obsahuje 16 fixů s příslušnými odoranty. Účastníci mají možnost vybrat ze 4 nabízených možností jednu správnou vůni. Za každou správnou odpověď je přidělen 1 bod. OMT používá 6 fixů s příslušnými odoranty a má 2 části. V první části účastníci spontánně určují příslušnou vůni. Ve druhé části musí příslušnou vůni vybrat ze 4 nabízených možností. Za každou správnou odpověď obdrží 1 bod.

Třetí část sezení spočívala v hodnocení kognitivních funkcí pomocí Mental State Examination Test (MMSE) a testu hodin (Clock Drawing test, CDT).

Nakonec byl každý účastník dotázán, aby zhodnotil podle svého subjektivního pocitu, který z vyšetřovaných čichových testů byl pro něho nejpříjemnější.

Statistické zpracování dat

Data byla zpracovávána pomocí NCSS software se statistickou analýzou NCSS9 a a pomocí programu STATISTIKA 12.0. Kvalitativní parametry byly analyzovány pomocí X^2 testu, Pearsonova chi-square nebo Fisherova testu pravděpodobnosti, zatímco Studentův t-test a

Mannův-Whitneyův U test (pro neparametrická data) byl použit pro meziskupinové porovnání čichových testů.

5.4 Výsledky

Pacienti s PN udávali, že jejich čich byl normální v 18 případech, zhoršený v 10 případech a ztracený ve 2 případech. Zdravé osoby udávaly normální čich ve 24 případech a zhoršený čich v 7 případech. Mezi pacienty s PN a zdravými osobami nebyly žádné statisticky signifikantní rozdíly ve věku, v subjektivním hodnocení čichu na VAS, subjektivním hodnocení nosní průchodnosti na VAS, ve výsledcích MMSE, úrovni vzdělání a kouření.

Statisticky signifikantní pozitivní korelace byly zjištěny u pacientů s PN mezi subjektivním hodnocením čichu škálované na VAS a všemi třemi čichovými testy (Tab. 2). U zdravých osob tato korelace zjištěna nebyla.

Dále jsme zjistili negativní korelaci mezi MMSE a CDT testy. Počet osob hodnocených pomocí MMSE a CDT byl 56, neboť 2 subjekty se nebyly ochotni vyšetření zúčastnit.

Tabulka 3 znázorňuje korelace mezi 3 čichovými testy použitými v naší studii. U všech subjektů byl korelační koeficient (r) vyšší než 0,25 na hladině významnosti 0,05, což ukazuje na signifikantní vzájemnou korelaci mezi všemi 3 čichovými testy. Grafy 1, 2 a 3 ukazují porovnání výsledků bodového hodnocení ve všech 3 čichových testech mezi pacienty s PN a kontrolní zdravou skupinou.

Mannův-Whitneyův U test byl použit k analýze rozdílů výsledků v čichových testech mezi pacienty s PN a zdravými kontrolami. Zjistili jsme signifikantní rozdíl pro každý ze tří čichových testů: NTLV ($p < 0,001$), Sniffin' Sticks ($p < 0,02$) a OMT ($p < 0,001$). Pacienti s PN měli signifikantní postižení čichové identifikace a libosti vůně v porovnání se zdravou skupinou.

NTLV preferovalo celkem 55% subjektů, přičemž ve skupině pacientů s PN byla 65%.

Tab. 1. Substance odorantů a jejich kategorie

položka	substance	koncentrace	ředění	výrobce	kategorie
1	rumové aroma	100		AROO s.r.o.	příjemná
2	ananasové aroma	100		AROO s.r.o.	příjemná
3	rybí aroma	100		Aroma a.s.	zapáchající
4	aroma babirusy celebeské	100		Aroma a.s.	příjemná
5	k. propylová	100	d. v. 1:25		zapáchající
6	mandlové aroma	100		Dr. Oetker	příjemná
7	butenol-1	100	d. v. 1:25		zapáchající
8	k. mravenčí	98	d. v. 1:25		neutrální
9	citronové aroma	100		AROO s.r.o.	příjemná
10	třešňové aroma	100		AROO s.r.o.	příjemná
11	k. valerová	100	d. v. 1:100	BASF	zapáchající
12	k. olejová	100		Chemapol	zapáchající
13	kokosové aroma	100		Kovandovi	příjemná
14	destilovaná voda	100			neutrální
15	vanilkové aroma	100		AROO s.r.o.	příjemná
16	motorová nafta	100		OMV	zapáchající
17	valeraldehyde	97	d. v. 1:125		zapáchající
18	Elvie parfém	100		Avon	příjemná
19	k. kaprylová	100			zapáchající
20	k. octová	100	d. v. 1:4		zapáchající
21	jelení aroma	100		Aroma a.s.	příjemná
22	cyklohexanon	100	d. v. 1:1	Apolda	zapáchající
23	propylenglykol	100	d. v. 1:1	Gemed	neutrální
24	k. N-kapronová	100	d.v. 1:4	Reachim	zapáchající
25	Vivien de saixe parfém	100		NO II	příjemná
26	k. pelargonová	100	d. v. 1:5		zapáchající
27	kočičí aroma	100		Aroma a.s.	zapáchající
28	pižmové aroma	100		Aroma a.s.	zapáchající
29	jahodové aroma	100		AROO s.r.o.	příjemná
30	ethylether acetát	100		Penta	zapáchající
31	ethylpropionát	100	d. v. 1:20	Lachema NP Brno	zapáchající
32	benzaldehyd	100	d. v. 1:100		zapáchající

Vysvětlivky: d.v.-destilovaná voda, k.-kyselina

Tab. 2. Korelace subjektivního hodnocení čichu škálované na VAS a čichových testů u pacientů s PN ($p < 0,05$), $n=30$

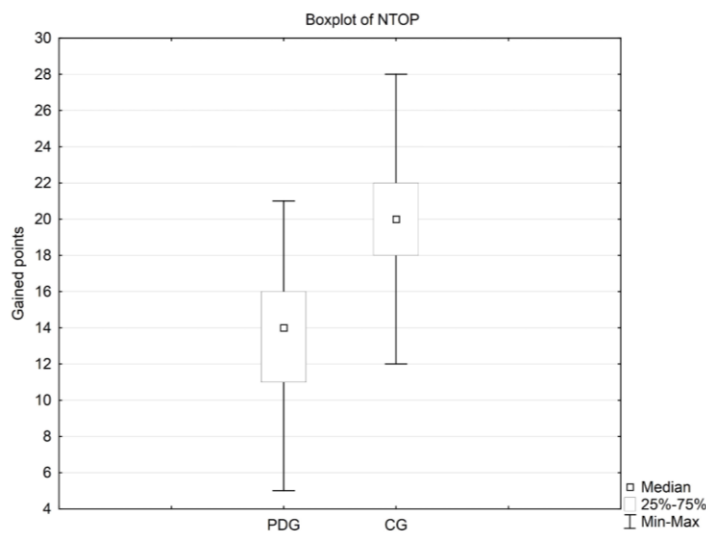
	VAS	NTOP	Sniffin' Sticks	OMT
VAS	1.00	0.43	0.56	0.40
NTOP	0.43	1.00	0.60	0.61
Sniffin' Sticks	0.56	0.60	1.00	0.69
OMT	0.40	0.61	0.69	1.00

Vysvětlivky: VAS-vizuální analogová škála, NTOP-Nový test libosti vůně, OMT-Test parfémovaných fixů

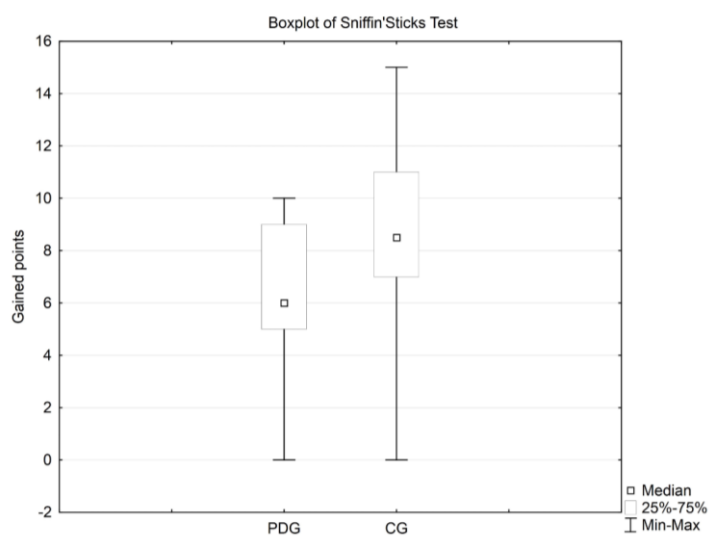
Tab. 3. Korelace čichových testů ($p < 0,05$), $n=60$

	TOP	Sniffin' Sticks	OMT
NTOP	1	0.51	0.47
Sniffin' Sticks	0.51	1	0.50
OMT	0.47	0.50	1

Vysvětlivky: VAS-vizuální analogová škála, NTOP-Nový test libosti vůně, OMT-Test parfémovaných fixů



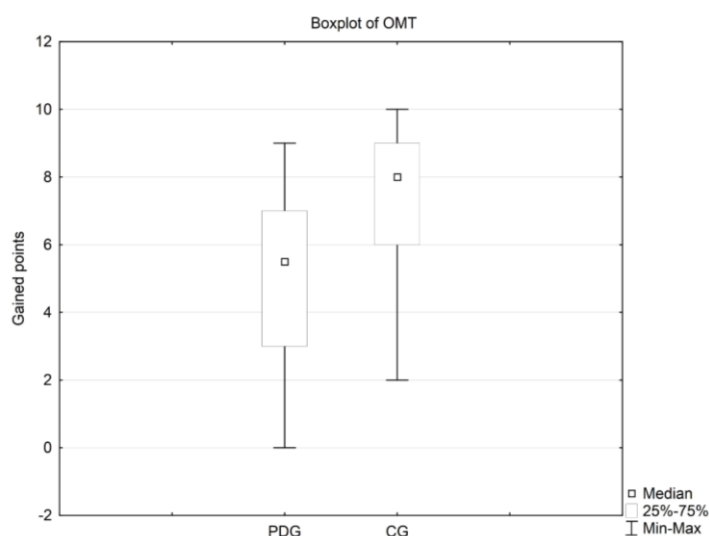
Graf 1. Krabicový graf výsledků NTLV ve skupině pacientů s PN (PDG, $n=30$) a zdravých kontrol (CG, $n=30$), svislá osa-získané body



Graf 2. Krabicový graf výsledků Sniffin' Sticks (část identifikace) ve skupině pacientů s PN (PDG, $n=30$) a zdravých kontrol (CG, $n=30$), svislá osa-získané body

5.5 Diskuze

První, kdo se zabýval konceptem měření libosti vůně odoratů byl Henion KE (1971). Poprvé popsali škálování libosti vůně u PN Hudry J et al. (2003) u 24 pacientů s PN a 24 zdravých kontrol. V jejich studii bylo hodnoceno 12 odorantů na základě intenzity vůně, libosti, známosti vůně a požitelnosti pomocí lineární škály číselované od 1 do 10. Výsledky ukázaly těžké postižení čichových funkcí u PN ve všech hodnocených parametrech.



Graf 3. Krabicový graf výsledků OMT ve skupině pacientů s PN (PDG, n=30) a zdravých kontrol (CG, n=30), svislá osa-získané body

V naší studii jsme vyšetřovali libost 32 odorantů na asymetrické škále (příjemná, neutrální, nepříjemná, velmi nepříjemná). Abychom zajistili, aby se vyšetřované osoby zaměřily pouze na hodnocení libosti vůně odorantů, nevyšetřovali jsme další čichové parametry (intenzitu, známost vůně, požitelnost). Čichovou diskriminaci a identifikaci náš NTLV nevyšetřuje. Jsou to dva úkoly, ve kterých jsou zapojeny percepční a kognitivní procesy a které jsou závislé na stavu krátkodobé paměti subjektu. Testy čichové identifikace mohou být proto pro pacienty s PN obtížnější než testy zaměřující se pouze na libost odorantu. Tento poznatek se ve shodě s výsledky naší studie. NTLV preferovalo celkem 55% subjektů. Tato preference byla výraznější ve skupině pacientů s PN (65%). Tento výsledek můžeme vysvětlit tím, že test libosti vůně je snazší než testy vyžadující identifikaci odorantů podle jména.

Výsledky testů NTLV, Sniffin' Sticks a OMT ukázaly signifikantní vzájemnou korelaci. NTLV byl tak porovnatelný v hodnocení čichových funkcí s dalšími dvěma čichovými testy. Výsledky

u pacientů s PN ukázaly signifikantní postižení čichových funkcí v porovnání se zdravou skupinou. Výsledky naší studie podporují studii prezentovanou Hudry J et al. (2003), kteří zjistili, že hodnocená libost odorantů byla ve skupině pacientů s PN zhoršená.

V naší studii jsme použili čtyřbodovou hodnotící škálu. Subjekty měly za úkol klasifikovat odoranty buď jako příjemné, neutrální, nepříjemné nebo zapáchající. Naším cílem bylo, aby metodika vyšetření libosti byla jednoduchá a zároveň dostatečná na posouzení rozdílů libosti. Naše výsledky ukázaly, že pacienti s PN měli nižší skóre hodnocené libosti odorantů.

5.6 Závěry a zhodnocení

Při vyšetření pomocí NTLV jsme zjistili, že pacienti s PN měli nižší skóre hodnocené libosti odorantů oproti zdravé skupině. Výsledky testů NTLV, Sniffin' Sticks a OMT ukázaly signifikantní vzájemnou korelaci. NTLV byl srovnatelný v hodnocení čichových funkcí s testy Sniffin' Sticks a OMT. Naše výsledky prokazují signifikantní postižení čichových funkcí u pacientů s PN v porovnání se zdravou skupinou. Náš test NTLV, na rozdíl od Sniffin' Sticks a OMT, preferovalo celkem 55% subjektů, přičemž preference byla výraznější ve skupině pacientů s PN (65%).

V této studii jsme potvrdili naši hypotézu, že NTLV je vhodný k vyšetření čichových funkcí u pacientů s PN. Dále jsme potvrdili hypotézu, že NTLV poskytuje validní výsledky týkajících hodnocení čichových funkcí u pacientů s PN v porovnání se standardizovanými čichovými testy Sniffin' Sticks (část identifikace) a OMT.

NTLV je tak vhodná metoda ke screeningu čichových poruch. NTLV je snazší pro pacienty, protože nevyžaduje identifikaci odorantů podle jména. Může být proto použit i u starších osob.

6. Studie 3: Změny retiny se nepodílejí na vzniku zrakových halucinací u Parkinsonovy nemoci

Changes of retina are not involved in the genesis of visual hallucinations in Parkinson's disease

6.1 Cíle studie

1. Cílem naší studie bylo zjistit, zda pacienti s PN a zrakovými halucinacemi (PNH+) mají strukturální změny sítnice zjištělné pomocí optické koherenční tomografie (OCT) v porovnání s pacienty s PN bez zrakových halucinací (PNH-).

2. Dalším cílem bylo zjistit, zda u pacientů s PNH+ jsou přítomné funkční změny sítnice vyšetřené pomocí 2,5% kontrastní senzitivity v porovnání s pacienty PNH-.

6.2 Hypotézy

1. Pacienti s PNH+ mají přítomné strukturální změny sítnice zjištělné pomocí OCT ve srovnání s pacienty PNH-.

2. U pacientů PNH+ jsou přítomné funkční změny sítnice vyšetřené pomocí 2,5% kontrastní senzitivity v porovnání s pacienty PNH-.

3. Přítomné strukturální a funkční změny sítnice u pacientů PNH+ se podílejí na patogenezi zrakových halucinací u PN.

6.3 Metody

Do studie bylo zařazeno 71 pacientů s PN. Vylučovacími kritérii neprošlo 19 pacientů. Do studie tak nakonec vstoupilo 52 pacientů s PN, z toho 18 pacientů se zrakovými halucinacemi a 34 pacientů bez zrakových halucinací. Od všech pacientů byla získána anamnestická data. Všichni pacienti byli vyšetřeni pomocí motorické škály Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) - škála III v on stavu. Dále jsme hodnotili kognitivní postižení pacientů pomocí Montreal Cognitive Assessment test (MoCA).

Pacienty PNH+ jsme definovali jako pacienty s opakovaným výskytem zrakových halucinací v posledních 2 letech, přičemž jejich závažnost vyžadovala trvalou antipsychotickou medikaci nebo významnou modifikaci antiparkinsonské medikace. Zrakové halucinace byly hodnoceny pomocí Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), položky Halucinace a psychózy část I. Četnost a typ halucinací byl hodnocen pomocí Rush Hallucination Inventory. Pacienty PNH- jsme definovali jako pacienty bez anamnézy kteréhokoli typu halucinací.

Bylo provedeno podrobné oční vyšetření. K vyšetření OCT jsme použili přístroj Zeiss Stratus OCT Model 3000. Na obou očích jsme hodnotili průměrnou tloušťku RNFL, průměrnou makulární tloušťku a celkový makulární objem. Ke statistickému zpracování byly použity výsledky OCT z oka, které mělo vyšší kvalitu signálu. Funkční parametr sítnice jsme hodnotili pomocí testu 2,5% kontrastní sensitivity (Lea Contrast Sensitivity Test). Celkem jsme vyšetřili 15 pacientů PNH+ a 30 pacientů PNH-.

Statistické zpracování dat

Ke statistické analýze dat jsme používali program Statsoft Statistika 10. Používali jsme Pearsonův korelační koeficient, jednovýběrový t-test, nezávislý dvouvýběrový t-test a párový t-test. U OCT jsme také provedli test-retest variabilitu a test pro korelaci opakovaného vyšetření. Ke zvýšení statistické významnosti jsme analyzovali 15 věkově, pohlavím a současně délkou nemoci spárovaných dvojic PNH+ a PNH+. Kontrolní skupina sestávala z 15 zdravých osob z 6. a 7. věkové dekády. Při hodnocení nízkokontrastní sensitivity jsme analyzovali 8 věkově, pohlavím a stejnou zrakovou ostrostí spárovaných dvojic PNH+ a PNH-.

6.4 Výsledky

Vyšetřili jsme 18 pacientů PNH+ (10 mužů, 8 žen) a 34 pacientů PNH- (18 mužů, 16 žen). Podrobnější údaje uvádí Tab.1 a 2. U 16 pacientů PNH+ byly přítomny pouze zrakové halucinace, u 1 pacienta současně zrakové a sluchové halucinace a 1 pacient měl současně zrakové halucinace a bludy.

Tab. 1. Demografická data

	PDH+		PDH-	
	muži n=10	ženy n=8	muži n=18	ženy n=16
průměrný věk (SD)	69 (9,6)	74,6 (5,7)	67,6 (8,9)	68,3 (7,9)
rozmezí (roky)	52-83	65-81	43-80	49-79
průměrná délka nemoci (SD)	10,2 (4,2)	10,1 (5,1)	6,7 (3,5)	8,2 (4,4)
rozmezí (roky)	4-18	3-19	2-13	3-16

Vysvětlivky: PDH+ - skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí se zrakovými halucinacemi, PDH- -skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí bez halucinací, SD-směrodatná odchylka

Tab. 2. Demografická data

	párová PNH+		párová PNH-	
	muži n=9	ženy n=6	muži n=9	ženy n=6
průměrný věk (SD)	69,9 (9,7)	72,5 (4,9)	68,9 (6,1)	71,3 (4,6)
rozmezí (roky)	52-83	65-79	61-78	65-78
průměrná délka nemoci (SD)	9,3 (3,3)	9,5 (5,7)	8 (3,1)	8,2 (4,7)
rozmezí (roky)	4-14	3-19	4-13	3-15

Vysvětlivky: párová PDH+ - párová skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí se zrakovými halucinacemi, párová PDH- -párová skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí bez halucinací, SD-směrodatná odchylka, n-počet

Pacienti PNH+ měli delší délku trvání PN, vyšší motorické skóre v UPDRS a nižší skóre v MoCA v porovnání s pacienty PNH-. Nejistili jsme žádné statisticky signifikantní rozdíly v tloušťce RNFL, makulární tloušťce ani v makulárním objemu mezi pacienty PNH+ a PNH- (viz Tab. 3).

Při srovnání 15 věkově, pohlavím a současně délkou nemoci spárovaných dvojic PNH+ a PNH+ jsme zjistili vyšší motorické skóre UPDRS u pacientů s PNH+ ($p < 0,0001$). Nejistili jsme však žádné statisticky signifikantní rozdíly v tloušťce RNFL, makulární tloušťce, makulárním objemu a také ve výsledcích MoCA skóre (viz Tab. 4).

U 8 věkově, pohlavím a se stejnou zrakovou ostroostí spárovaných párů PNH+ a PNH- jsme zjistili žádný statisticky signifikantní rozdíl v 2.5% kontrastní senzitivitě.

Žádné statisticky signifikantní rozdíly v tloušťce RNFL, makulární tloušťce a makulárním objemu jsme nezjistili ani mezi skupinou pacientů s PN a zdravými osobami (viz Tab. 5).

6.5 Diskuze

Při vyšetřování pacientů s PN zjistili některé studie signifikantní rozdíly v tloušťce RNFL, v makulární tloušťce a makulárním objemu v porovnání se zdravými osobami (Altintas et al. 2008, Inzelberg et al. 2007). Nicméně, jiné studie tyto signifikantní rozdíly ve výše uvedených retinálních parametrech nezjistily (Aaker GD et al. 2010, Archibald NK et al. 2011).

Kontroverzní výsledky mohou být dány malým souborem, rozdílným výběrem subjektů nebo variabilitou citlivosti OCT přístrojů.

Tab. 3. Dvouvýběrový t-test pro populační průměr ve skupinách PNH+ a PNH-

	PNH+ n=18	PNH- n=34	t-test p-value	F-test p-value
věk (roky)	71,5 (SD 8,39)	67,76 (SD 8,24)	0,13	0,89
délka PN (roky)	10,17 (SD 4,45)	7,12 (SD 4,02)	0,02	0,6
RNFL (μm)	97,9 (SD 10,86)	97,85 (SD 10,64)	0,99	0,89
macula T (μm)	249,96 (SD 18,21)	252,84 (SD 12,66)	0,51	0,07
macula V (mm³)	6,85 (SD 0,45)	6,89 (SD 0,34)	0,67	0,18
UPDRS	28,06 (SD 9,85)	16,65 (SD 6,61)	p<0,001	0,05
MoCA	17,39 (SD 6,58)	21,35 (SD 3,27)	0,01	0,0006

Vysvětlivky: PDH+ - skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí se zrakovými halucinacemi, PDH- -skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí bez halucinací, SD-směrodatná odchylka, n-počet, RNFL-vrstva retinálních nervových vláken, macula T-tloušťka makuly, macula V-objem makuly, MoCA-Montreal Cognitive Assessment, UPDRS-Unified Parkinson's disease rating scale

První studii zabývající se vztahem parametrů OCT a zrakových halucinací u PN prezentovali Lee JY et al. 2014. Ve studii měli průměrný věk a délku trvání PN podobnou jako v naší studii. K vyšetření použili spektrální OCT přístroj. Zjistili, že tloušťka RNFL byla signifikantně tenčí u pacientů s PN se zrakovými halucinacemi v porovnání se zdravými osobami. Nejtenčí tloušťka RNFL byla přitom ve skupině pacientů s halucinacemi bez demence (17

pacientů), následovanou skupinou pacientů s halucinacemi s demencí (14 pacientů) a pacienty bez halucinací a bez demence (25 pacientů).

Tab. 4. Párový dvouvýběrový t-test pro populační průměr ve skupinách PNH+ a PNH-

	n=15	t-test p-value
PNH+ věk (roky)	70,93 (SD 8,02)	0,3
PDH- věk (roky)	69,87 (SD 5,5)	
PNH+ délka nemoci (roky)	9,4 (SD 4,24)	0,08
PNH- délka nemoci (roky)	8,07 (SD 3,67)	
PNH+ RNFL (μm)	96,79 (SD 11,11)	0,55
PNH- RNFL (μm)	93,94 (SD 12,94)	
PNH+ macula T (μm)	248,29 (SD 14,35)	0,09
PNH- macula T (μm)	256,35 (SD 12,02)	
PNH+ macula V (mm³)	6,81 (SD 0,32)	0,14
PNH- macula V (mm³)	6,99 (SD 0,32)	
PNH+ UPDRS	27,33 (SD 10,03)	p<0,0001
PNH-UPDRS	14,4 (SD 5,37)	
PNH+ MoCA	18,4 (SD 6,65)	0,19
PNH- MoCA	21,47 (SD 3,31)	

Vysvětlivky: PDH+ - skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí se zrakovými halucinacemi, PDH- -skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí bez halucinací, SD- směrodatná odchylka, n-počet, RNFL-vrstva retinálních nervových vláken, macula T-tloušťka makuly, macula V-objem makuly, MoCA-Montreal Cognitive Assessment, UPDRS-Unified Parkinson's disease rating scale

Výsledky naší studie neukázaly žádné statisticky signifikantní rozdíly v tloušťce RNFL, makulární tloušťce a makulárním objemu mezi pacienty PNH+ a PNH- a ani u 15 věkově, pohlavím a stejnou délkou PN spárovaných párů PNH+ a PNH-. Žádné statisticky signifikantní rozdíly nebyly nalezeny ani mezi skupinou pacientů s PN a zdravými kontrolami spárovanými věkem a pohlavím.

V naší studii byl průměrný věk pacientů s PN vyšší oproti studiím (Altintaş O et al. 2008, Inzelberg R et al. 2004, Kirbas S et al. 2013), ve kterých byly zjištěny rozdíly v parametrech OCT mezi pacienty s PN a zdravými osobami. Mladší pacienti s kratší délkou PN mohou mít rozdílné výsledky než skupina starších pacientů či pacientů s delší délkou PN nebo skupinou pacientů s nerovnoměrným rozložením různých stádiích PN.

Tab. 5. Porovnání skupina pacientů s PN a zdravých osob v rozmezí let 60 až 69 a 70 až 79 let. Nepárový dvouvýběrový t-test.

(a)				
60-69 let	PN n=26	zdravé osoby n=8	t-test p-value	F-test p-value
RNFL (μm)	102,4 (SD 10,55)	97,22 (SD 6,54)	0,2	0,19
macula T (μm)	256,71 (SD 16,31)	252,56 (SD 13,98)	0,52	0,71
macula V (mm^3)	6,98 (SD 0,43)	6,86 (SD 0,37)	0,47	0,7
(b)				
70-79 let	PN n=18	zdravé osoby n=7	t-test p-value	F-test p-value
RNFL (μm)	91,33 (SD 6,34)	93,3 (SD 9,71)	0,54	0,16
macula T (μm)	247,48 (SD 11,86)	249,84 (SD 4,41)	0,68	0,49

Vysvětlivky: PN-skupina pacientů s Parkinsonovou nemocí, SD-směrodatná odchylka, n-počet, RNFL-vrstva retinálních nervových vláken, macula T-tloušťka makuly, macula V-objem makuly

V některých studiích byla zjištěna snížená kontrastní senzitivita u pacientů s PN v porovnání se zdravými kontrolami (Adam CR et al. 2013, Pieri V et al. 2000). V naší studii jsme žádný statisticky signifikantní rozdíl v 2.5% kontrastní senzitivitě u pacientů PNH+ a PNH- nezjistili. Výskyt halucinací se tak nevztahoval k výsledkům 2.5% kontrastní senzitivity. Domníváme se proto, že kontrastní senzitivita jako funkční parametr retiny nemá vliv na výskyt halucinací u PN. Náš předpoklad se shoduje s výsledky strukturálních parametrů retiny měřených pomocí OCT, kde nebyl zjištěn žádný statisticky signifikantní rozdíl mezi skupinami pacientů PNH+ a PNH-. Výsledky strukturálních parametrů a funkčního parametru retiny tak byly ve vzájemné shodě.

Analýzou pacientů PNH+ jsme zjistili, že mají signifikantně delší délku nemoci, vyšší motorické skóre UPDRS a nižší skóre MoCA testu v porovnání s pacienty PNH-. Výskyt zrakových halucinací se tak zvyšoval s délkou PN. Při srovnání spárovaných dvojic PNH+ a PNH+ jsme zjistili ve skupině pacientů PNH+ vyšší motorické skóre UPDRS oproti skupině pacientů PNH-. Pacienti se zrakovými halucinacemi měli větší motorické postižení než pacienti stejného věku, pohlaví a délky nemoci bez zrakových halucinací. Riziko výskytu

zrakových halucinací u PN tak stoupá se závažností motorického postižení. Pokles kognitivních funkcí neměl vliv na přítomnost zrakových halucinací.

V naší studii jsme nenašli žádné rozdíly ve vyšetřovaných strukturálních parametrech a ve funkčním parametru retiny mezi skupinami pacientů PNH+ a PNH-. To může být dáno několika faktory. Jednak můžeme předpokládat, že za výskytem zrakových halucinací jsou zodpovědné strukturální nebo funkční změny na cerebrální úrovni a retina se tak na jejich výskytu nepodílí. Dále můžeme uvažovat, že zrakové halucinace jsou spojeny s komplexní dysfunkcí retiny, u které se změny tloušťky RNFL a makuly neprojeví.

V naší studii se nám podařilo důkladně spárovat skupiny pacientů nejen podle věku a pohlaví, ale i podle délky trvání nemoci, což vedlo k vytvoření homogenních kohort.

6.6 Závěry a zhodnocení

Naše studie se jako druhá v pořadí (po studii Lee JY et al. 2014) zabývá současně strukturálními a funkčními parametry retiny u pacientů PNH+ a PNH-.

Při vyšetřování strukturálních parametrů retiny pomocí OCT jsme neprokázaly statisticky signifikantní rozdíly mezi skupinou pacientů PNH+ a PNH-. Neprokázaly jsme ani statisticky signifikantní změny funkčního parametru retiny vyšetřované pomocí 2,5% kontrastní senzitivity mezi skupinami pacientů PNH+ a PNH-.

V naší studii jsme nepotvrdili hypotézu, že pacienti PNH+ mají přítomné strukturální změny sítnice zjištělné pomocí OCT ve srovnání s pacienty PNH-. Dále jsme nepotvrdili hypotézu, že u pacientů PNH+ jsou přítomné funkční změny sítnice vyšetřené pomocí 2,5% kontrastní senzitivity v porovnání s pacienty PNH-.

Z našich výsledků vyvozujeme závěr, že strukturální i funkční parametry retiny nemají vztah ke zrakovým halucinacím u PN. Retina se tak neúčastní patogeneze zrakových halucinací u PN.

7. Huntingtonova nemoc - obecný úvod

Huntingtonova nemoc (HN) je autozomálně dominantní progresivní neurodegenerativní onemocnění charakterizované motorickým, behaviorálním a kognitivním postižením. Je způsobena expanzí trinukleotidové CAG repetice v genu pro huntingtin (HTT) na 4. chromozomu. Průměrný věk počátku nemoci je asi 40 let s rozmezím 2-79 let. (Testa CM et Jankovic J 2019). Přesná patogeneze HN není známa. Hlavní a počínající neuropatologické změny u HN jsou ztráta GABAergních středně velkých spiny neuronů ve striatu, které jsou součástí nepřímé dráhy bazálních ganglií. (Liu J et al. 2018). HN má incidenci 0,38 na 100 000 osob. V Evropě je prevalence 5,7 osob na 100 000 obyvatel. (Pringsheim T et al. 2012)

Klinické varianty Huntingtonovy nemoci

U HN jsou tři klinické varianty nemoci: klasická varianta (adult onset), juvenilní (young onset) a pozdní varianta (late onset adult) (Testa CM et Jankovic J 2019).

Klasická varianta HN (adult onset) má počátek příznaků mezi 35 a 50 rokem věku a vyskytuje se asi u 90% všech pacientů. První manifestací nemoci jsou obvykle změny chování a osobnosti. Postupně se objevuje nejcharakterističtější mimovolní motorický příznak – chorea. Kognitivní dysfunkce se projevuje v časných stádiích nemoci jako izolované kognitivní deficity (zvláště v exekutivních funkcích), poruchy pozornosti, poruchy paměti a učení a změny psychomotorického tempa. Při progresi nemoci se objevuje subkortikální demence. (Paulsen JS 2011). Kromě chorey se u HN vyskytují další dyskinetické pohyby, zvláště dystonie, myoklonus, tiky. Motorické projevy jako bradykineze, inkoordinace, okulomotorické poruchy a poruchy chůze značí již progresi motorického postižení. Psychiatrické symptomy jsou velmi variabilní a zahrnují depresi, úzkost, poruchy nálady, iritabilitu, obsesi, rigidita myšlení, bludy. (Testa CM et Jankovic J 2019)

Průběh nemoci může být individuální, ale zpravidla po 10-15 letech nemoci se pacienti stávají plně závislí a po 15-20 letech umírají, hlavně na infekční komplikace při imobilitě.

7.1 Senzorické dysfunkce u Huntingtonovy nemoci

Senzorické poruchy nejsou u pacientů s HN běžně popisovány. Existuje jen málo prací, které jim věnují větší pozornost.

Již v časném stádiu HN se udává porucha senzomotorické integrace (Mirallave A et al. 2017). Dále jsou u HN popisovány poruchy nocicepce a vizuální percepce (Patel N et al. 2014).

8. Studie 4: Pacienti s Huntingtonovou nemocí nemají strukturální a funkční postižení retiny

(No evidence for structural and functional impairment of retina in patients with Huntington's disease, studie je plánována k publikaci)

8.1 Cíle studie

1. Cílem naší studie bylo prokázat nepřítomnost změn strukturálních parametrů retiny měřené pomocí optické koherenční tomografie (OCT) u pacientů s Huntingtonovou nemocí.

2. Dalším cílem studie bylo prokázat nepřítomnost funkčních poruch retiny - změn kontrastní senzitivity měřené pomocí Pelli-Robson Contrast sensitivity testu a barevné diskriminace měřené pomocí Farnsworth D-15 Color testu u pacientů s Huntingtonovou nemocí.

8.2 Hypotézy

1. Pacienti s HN nemají přítomné strukturální změny sítnice měřené pomocí OCT.

2. Pacienti s HN nemají přítomné změny kontrastní senzitivity měřené pomocí Pelli-Robson Contrast sensitivity testu a barevné diskriminace měřené pomocí Farnsworth D-15 Color testu

3. U pacientů s Huntingtonovou nemocí se nevyskytují žádné strukturální a funkční změny sítnice.

8.3 Metody

Studie se zúčastnilo 44 pacientů s geneticky verifikovanou HN. Všichni pacienti byli vyšetřeni pomocí Unified Huntington's disease rating scale (UHDRS). Bylo provedeno podrobné oční vyšetření. Kontrastní senzitivita byla vyšetřena pomocí Pelli-Robson Contrast sensitivity test Chart 4 a barevná diskriminace pomocí Farnsworth D-15 Color testu. OCT byla vyšetřena přístrojem Heidelberg Spectralis. Pro analýzu jsme vybrali průměrnou tloušťku RNFL (RNFL-G) a tloušťku RNFL v temporálním segmentu (RNFL-T). Kontrolní skupina 35 zdravých osob byla spárována věkem a pohlavím se skupinou pacientů s HN.

Statistické zpracování dat

Studijní data byly shromažďována a zpracovávána v programu REDCap (Research Electronic Data Capture tool). Data byly analyzována programem SciPy (Scientific computing tool for Python) verze 1.0.0. V případě, že byly dostupná data z obou očí u jednoho subjektu, byl vypočítán aritmetický průměr a ten byl pak použit k další analýze. K hodnocení meziskupinového rozdílu byl použit Mann-Whitney U-test. Ke korekci mnohočetného porovnávání byla použita Bonferroniho korekce, přičemž za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$. Velikost účinku byla hodnocena Cohenovým d .

8.4 Výsledky

9 pacientů bylo vyloučeno ze studie z důvodu přítomnosti vylučovacích kritérií studie nebo z důvodu neschopnosti dokončit oční vyšetření. Další 4 pacienti byly vyloučeni, protože netvořili věkově a pohlavím spárované dvojice se zdravými kontrolami. Nakonec jsme tak analyzovali data 31 pacientů s HN. Demografická data a UHDRS Total Motor Score (TMS) a Total Functional Capacity (TFC) shrnuje Tab. 1.

Kontrolní zdravou skupinu zahrnovalo 35 osob, z toho 14 mužů a 21 žen s průměrným věkem $48,9 \pm 10,6$ let. Věkově a pohlavím byly zdravé osoby srovnatelné se skupinou pacientů s HN. Vyšetřili jsme všech 70 očí u 35 zdravých kontrol.

Tab. 1. Demografická data

Počet pacientů s HN (muži:ženy)	31 (13:18)
Průměrný věk v letech (\pm SD)	49.2 (\pm 10.7)
Průměrná délka HN v letech (\pm SD)	7.1 (\pm 3.6)
Průměrný počet CAG repetit (\pm SD)	44.6 (\pm 2.7)
UHDRS TMS (\pm SD)	31.7 \pm 13.2
UHDRS TFC (\pm SD)	7.5 \pm 3.0

Vysvětlivky: HN-Huntingtonova nemoc, SD-směrodatná odchylka, TFC-celková funkční kapacita, TMS-celkové motorické skóre, UHDRS-Unified Huntington's Disease Rating Scale, škála

Tloušťku RNFL jsme vyšetřovali u 31 pacientů (45 očí) a makulární objem u 30 pacientů. Nenašli jsme žádný statisticky signifikantní rozdíl v tloušťce RNFL-T a RNFL-G a v makulárním objemu mezi skupinou pacientů s HN a zdravými kontrolami (viz Tab. 2).

Tab. 2. Porovnání parametrů tloušťky RNFL a makulárního objemu mezi pacienty s HN a zdravými kontrolami

	p-value	p-FWE Bonferroniho korekce	Cohenovo d
Tloušťka RNFL-G	0.0323	0.0970	-0.565
Tloušťka RNFL-T	0.0821	0.246	-0.366
Makulární objem	0.0850	0.255	-0.365

Vysvětlivky: RNFL-G Průměrná peripapilární vrstva retinálních nervových vláken, RNFL-T Peripapilární vrstva retinálních nervových vláken v temporálním segmentu

Tab. 3. Korelace tloušťky RNFL, makulárního objemu a délky HN a UHDRS TMS mezi skupinou pacientů s HN a zdravými kontrolami

Parametr 1	Parametr 2	p-value	p-FWE Bonferroniho korekce
Tloušťka RNFL-G	UHDRS TMS	0.7795	1.0
Tloušťka RNFL-T	UHDRS TMS	0.0143	0.0714
Tloušťka RNFL-G	Délka nemoci	0.4915	1.0
Tloušťka RNFL-T	Délka nemoci	0.3387	1.0
Makulární objem	Délka nemoci	0.7862	1.0

Vysvětlivky: RNFL-G Průměrná peripapilární vrstva retinálních nervových vláken, RNFL-T Peripapilární vrstva retinálních nervových vláken v temporálním segmentu, UHDRS TMS-Unified Huntington's Disease Rating Scale (škála)-celkové motorické skóre

Navíc, analyzovali jsme také korelace mezi tloušťkou RNFL, makulárním objemem, délkou trvání nemoci a UHDRS TMS. Nejistili jsme však žádné statisticky signifikantní rozdíly (viz Tab. 3).

8.5 Diskuze

V naší prospektivní průřezové studii jsme vyšetřovali jak strukturální tak funkční parametry sítnice u pacientů s HN. Počet vyšetřovaných subjektů byl jeden z nejvyšších mezi podobnými studiemi. Podle našich znalostí z dosud publikovaných studií vyšetřovali současně strukturální a funkční parametry sítnice dosud pouze Kersten HM et al. (2015).

U HN jsou popsány strukturální a funkční změny retiny, ale dosavadní studie nejsou konzistentní. Např. Gatto E et al. (2018) zjistili statisticky signifikantní snížení tloušťky temporálního a horního sektoru RNFL u pacientů s HN v porovnání se zdravými osobami, průměrná tloušťka RNFL však byla v normě. Kersten HM et al. (2015) zjistili statisticky signifikantní snížení temporální tloušťky RNFL u pacientů s HN oproti zdravým kontrolám. To by mohlo podporovat skutečnost, že temporální segment makulo-papilárních vláken retiny je nejcitlivější na průkaz strukturálních změn retiny, neboť tato část retiny je obecně nejtenčí. Temporální ztenčení tloušťky RNFL by ale také mohlo souviset s mitochondriální dysfunkcí, protože tato část retiny je postižena u některých mitochondriálních onemocnění. Nicméně, v naší studii jsme statisticky signifikantní ztenčení temporální tloušťky RNFL neprokázali. Navíc, průměrná tloušťka RNFL byla v naší studii i studii Kersten HM et al. (2015) v normě, což svědčí proti větší patologii makulo-papilárních vláken retiny. Neprokázali jsme také statisticky signifikantní rozdíly v makulárním objemu mezi pacienty s HN a zdravými kontrolami. Ve studii Andrade C et al. (2016) prezentovali statisticky signifikantní zmenšení makulární choroideální tloušťky u pacientů s HN. Choroideální tloušťka však může kolísat v objemu v důsledku přítomnosti bohatého vaskulárního zásobení a v důsledku abnormit souvisejícími se změnami perfuze. Interpretace výsledků choroideální tloušťky je proto nejasná.

V naší studii jsme také ne zjistili žádné statisticky signifikantní korelace mezi tloušťkou RNFL, makulárním objemem a délkou nemoci a UHDRS TMS. Tyto nálezy jsou v rozporu se studií Kersten HM et al. (2015), kteří zjistili negativní korelace mezi temporální tloušťkou

RNFL a délkou nemoci a mezi makulárním objemem a délkou nemoci a motorickým skóre UHDRS. Korelace zjištěné Kersten HM et al. (2015) se zdají být rozporuplné v tom, že autoři nezjistili žádné makulární změny mezi pacienty s HN a zdravými kontrolami.

Ve studii O'Donnel BF et al. (2008) prezentovali selektivní deficit v kontrastní senzitivitě při použití pohyblivých mřížek. Tato specifická abnormalita naznačuje možnou selektivní dysfunkci v magnocelulární zrakové dráze. Výsledky naší studie tak potvrzují, že stacionární kontrastní senzitivita je u pacientů s HN zachována.

Büttner T et al. (1994) a Kersten HM et al. (2015) popsali u pacientů s HN sníženou barevnou diskriminaci. Büttner T et al. (1994) zjistili sníženou barevnou diskriminaci vyšetřovanou pomocí Farnsworthova-Munsellova 100 Hue testu. Při použití Ishihara tabulek byla barevná diskriminace u pacientů v normě na rozdíl od Kersten HM et al. (2015). Výsledky testů barevné diskriminace vyšetřované pomocí Ishihara tabulek se ukazují jako sporné. V naší studii jsme vyšetřovali barevnou diskriminaci pomocí Farnsworth D-15 testu a častými změnami byl záchyt nespecifické patologie. Předpokládáme, že nespecifická patologie v barevné diskriminaci může souviset s kognitivním postižením pacientů s HN, které ovlivňuje výsledky v barevné diskriminaci.

8.6 Závěry a zhodnocení

Naše prospektivní průřezová studie je jedna z prvních, která se zabývá současně strukturálními a funkčními parametry sítnice u HN.

Nezjistili jsme žádné statisticky signifikantní rozdíly v tloušťce RNFL-G a RNFL-T a v makulárním objemu měřených pomocí OCT mezi pacienty s HN a zdravými kontrolami. Nezjistili jsme žádnou patologii v kontrastní senzitivitě u pacientů s HN vyšetřované pomocí Pelli-Robson Contrast sensitivity testu Chart 4 a výsledky barevné diskriminace u pacientů s HN vyšetřované pomocí Farnsworth D-15 Color testu byly nejednoznačné. Předpokládáme podíl kognitivního postižení, které se na nekonzistentních výsledcích mohlo podílet.

Potvrdili jsme naši hypotézu, že pacienti s HN nemají přítomné žádné strukturální změny sítnice měřené pomocí OCT. Potvrdili jsme také hypotézu, že pacienti s HN nemají přítomné změny kontrastní senzitivity měřené pomocí Pelli-Robson Contrast sensitivity testu. Výsledky

testu barevné diskriminace u pacientů s HN měřené pomocí Farnsworth D-15 Color testu nebyly jednoznačné. Naše hypotéza, že pacienti s HN nemají přítomné změny v barevné diskriminaci měřené pomocí Farnsworth D-15 Color testu nebyla jednoznačně zpochybněna, ale ani potvrzena. Výsledky naší studie podporují naši hypotézu, že retina se na patogenezi HN nepodílí.

9. ZÁVĚR

Senzorické a senzitivní vstupy se z anatomického a funkčního hlediska spolupodílejí na komplexní činnosti bazálních ganglií. Významnou roli v nich mají zejména čichové a zrakové podněty. Nejčastějším neurodegenerativním onemocněním bazálních ganglií v populaci je Parkinsonova nemoc (PN). PN patří do skupiny onemocnění projevující se hypokinetickým (nebo také parkinsonským) syndromem. Na druhé straně jsou onemocnění bazálních ganglií, která se projevují hyperkinetickým (také dyskinetickým) syndromem. Nejčastějším neurodegenerativním onemocněním tohoto typu je Huntingtonova nemoc (HN). Senzorické funkce jsme proto zkoumali právě u těchto reprezentativních neurodegenerativních onemocnění bazálních ganglií.

Za použití testu subjektivní olfaktometrie nazvaného Test parfémovaných fixů (Odourized Markers Test - OMT) jsme zjišťovali, zda pacienti s PN získají nižší bodový zisk v OMT než pacienti s jiným neurologickým onemocněním. Zároveň jsme zkoumali, zda se na základě výsledků čichových testů OMT a Sniffin' Sticks (část identifikace) podaří odlišit pacienty s PN od pacientů s poruchou čichu vzniklou na podkladě jiné etiologie (CÍL 1). Výsledky potvrdily statisticky významně nižší bodové zisky u pacientů s PN v porovnání se zdravými osobami, ale i v porovnání s pacienty s jiným neurologickým onemocněním. Výsledky jsou v korelaci s testem Sniffin' Sticks, které také dokládají nižší bodové zisky u pacientů s PN ve srovnání se zdravými osobami a s pacienty s jiným neurologickým onemocněním. Výsledky testu OMT u pacientů s PN však nebyly významně odlišné od pacientů s pouřazovou a povirovou poruchou čichu.

V další části práce jsme demonstrovali vyšetření libosti čichových stimulantů u pacientů s PN pomocí testu nazvaného Nový test libosti vůně (NTLV). Snažili jsme se posoudit vhodnost jeho použití u pacientů s PN. Dále jsme porovnávali výsledky NTLV se standardizovanými čichovými testy - Sniffin' Sticks (část identifikace) a Odorized Marker Test (OMT) k objasnění validity testu u pacientů s PN (Cíl 2). Při vyšetření pomocí NTLV jsme zjistili, že pacienti s PN měli nižší skóre hodnocené libosti odorantů oproti zdravé skupině. Výsledky testů NTLV, Sniffin' Sticks a OMT ukázaly signifikantní vzájemnou korelaci. NTLV byl srovnatelný v hodnocení čichových funkcí s testy Sniffin' Sticks a OMT. Naše výsledky prokazují signifikantní postižení čichových funkcí u pacientů s PN v porovnání se zdravou skupinou.

Zároveň náš test NTLV, na rozdíl od Sniffin' Sticks a OMT, preferovalo celkem 55% subjektů, přičemž preference byla výraznější ve skupině pacientů s PN (65%).

V další studii jsme se zabývali pacienty s PN a zrakovými halucinacemi (PNH+). Kladli jsme si otázku, zda pacienti PNH+ mají přítomné strukturální změny sítnice zjištěné pomocí optické koherenční tomografie (OCT) v porovnání s pacienty PNH-. Dále jsme také zjišťovali, zda u pacientů PNH+ jsou přítomné funkční změny sítnice vyšetřené pomocí 2,5% kontrastní senzitivity v porovnání s pacienty PNH- (Cíl 3). Nejistili jsme žádné statisticky signifikantní rozdíly v tloušťce peripapilární vrstvy retinálních nervových vláken (RNFL), makulární tloušťce ani v makulárním objemu mezi pacienty PNH+ a PNH- a ani mezi skupinou pacientů s PN (společně PNH+ a PNH-) a zdravými osobami. Nenašli jsme také žádný statisticky signifikantní rozdíl v 2.5% kontrastní senzitivitě mezi skupinou pacientů PNH+ a PNH-. Z našich výsledků vyvozujeme, že strukturální i funkční parametry retiny nemají vztah ke zrakovým halucinacím u PN a že retina se tak neúčastní patogeneze zrakových halucinací u PN.

V závěrečné části práce jsme prezentovali studii, ve které jsme zjišťovali, zda pacienti s HN mají přítomné změny strukturálních parametrů retiny měřené pomocí OCT a funkčních parametrů retiny (kontrastní senzitivity a barevné diskriminace) měřené pomocí Pelli-Robson Contrast sensitivity testu a Farnsworth D-15 Color testu (Cíl 4). Z výsledků vyplývá, že jsme ne zjistili žádné statisticky signifikantní rozdíly v průměrné tloušťce RNFL a v tloušťce temporálního segmentu RNFL a v makulárním objemu pomocí OCT mezi pacienty s HN a zdravými kontrolami. Nejistili jsme žádnou patologii v kontrastní senzitivitě u pacientů s HN. Výsledky barevné diskriminace byly nejednoznačné. Výsledky této studie vyvozují závěr, že retina se v patogenezi HN neúčastní.

POUŽITÁ LITERATURA

- Aaker GD, Myung JS, Ehrlich JR, Mohammed M, Henchcliffe C, Kiss S. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 1427-1432.
- Adam CR, Shrier E, Ding Y, Glazman S, Bodis-Wollner I. Correlation of inner retinal thickness evaluated by spectral-domain optical coherence tomography and contrast sensitivity in Parkinson disease. *J Neuroophthalmol* 2013;233(2): 137-142.
- Altıntaş O, Işeri P, Ozkan B, Çağlar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol* 2008; 116(2): 137-46.
- Ambler Z, Bednařík J, Růžička E et al. *Klinická neurologie, část obecná*. ISBN 80-7254-556-6, Triton, 2004.
- Andrade C, Beato J, Monteiro A, Costa A, Penas S, Guimarães J, Reis FF, Garrett C. Spectral-domain optical coherence tomography as a potential biomarker in Huntington's disease. *Mov Disord* 2016; 31(3): 377-383.
- Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Retinal thickness in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2011; 17(6): 431-436.
- Büttner T, Schulz S, Kuhn W, Blumenschein A, Przuntek H. Impaired colour discrimination in Huntington's disease. *Eur J Neurol* 1994; 1(2): 153-157.
- Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 1988; 38(8): 1237-1244.
- Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM, Hurtig HI. (a) Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(2): 138-142.
- Gatto E, Parisi V, Persi G, Fernandez Rey E, Cesarini M, Luis Etcheverry J, Rivera P, Squitieri F. Optical coherence tomography (OCT) study in Argentinean Huntington's disease patients. *Int J Neurosci* 2018; 128(12): 1157-1162.
- Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(5): 436-446.
- Henion KE. Odor pleasantness and intensity: a single dimension? *J Exp Psychol* 1971; 90(2): 275-279.

Hudry J, Thobois S, Broussolle E, Adeleine P, Royet JP. Evidence for deficiencies in perceptual and semantic olfactory processes in Parkinson's disease. *Chem Senses* 2003; 28(6): 537-543.

Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res* 2004; 44(24): 2793-2797.

Jafek BW, Murrow B, Linschoten M. Evaluation and treatment of anosmia. *Curr Opin in Otolaryngol and Head and Neck Surg* 2000; 8(1): 63-67.

Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: Evaluation and changes of concepts. *Mov Disord* 2012; 27(1): 8-30.

Kersten HM, Danesh-Meyer HV, Kilfoyle DH, Roxburgh RH. Optical coherence tomography findings in Huntington's disease: a potential biomarker of disease progression. *J Neurol* 2015; 262(11): 2457-2465.

Kirbas S, Turkyilmaz K, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer in Parkinson disease. *J Neuroophthalmol* 2013; 33(1): 62-65.

Lee JY, Kim JM, Ahn J, Kim HJ, Jeon BS, Kim TW. Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29(1): 61-67.

Liu J, Heinsen H, Grinberg LT, Alho E, Amaro E Jr, Pasqualucci CA, Rüb U, den Dunnen W, Arzberger T, Schmitz C, Kiessling M, Bader B, Danek A. Subcortical neurodegeneration in chorea: Similarities and differences between chorea-acanthocytosis and Huntington's disease. *Park Relat Disord* 2018; 49: 54-59.

Menšíková K, Kaňovský P, Kaiserová M, Nestražil I, Bareš M. Proměnlivá tvář parkinsonské neurodegenerace. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(1): 26-34.

Mirallave A, Morales M, Cabib C, Muñoz EJ, Santacruz P, Gasull X, Valls-Sole J. Sensory processing in Huntington's disease. *Clin Neurophysiol* 2017; 128(5): 689-696.

O'Donnell BF, Blekher TM, Weaver M, White KM, Marshall J, Beristain X, Stout JC, Gray J, Wojcieszek JM, Foroud TM. Visual perception in prediagnostic and early stage Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14(3): 446-453.

Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movements disorders. *Lancet Neurol* 2014; 13(1): 100-112.

Petrovický P et al. *Klinická neuroanatomie CNS s aplikovanou neurologií a neurochirurgií*. ISBN 978-80-7387-039-3, Triton, 2008.

Pieri V, Diederich NJ, Raman R, Goetz CG. Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000; 172(1): 7-11.

Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012; 27(9): 1083-1091.

Růžička E, Roth J, Kaňovský P et al. *Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Extrapiramidová onemocnění I.* ISBN 80-7262-048-7, Galén, 2010.

Serby M, Corwin J, Conrad P, Rotrosen J. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1985; 142(6): 781-782.

Shepherd GM, Grillner S. *Handbook of Brain Microcircuits. Second edition.* ISBN 9780190636111. Oxford, 2018.

Soghomonian JJ et al. *The Basal Ganglia. Novel perspectives on motor and cognitive functions.* ISBN 978-3-319-42741-6. Springer, 2016.

Testa CM, Jankovic J. Huntington disease: a quarter century of progress since the gene Discovery. *J Neurol Sci* 2019; 396: 52-68.

Zhu M, Li M, Ye D, Jiang W, Lei T, Shu K. Sensory symptoms in Parkinson's disease: clinical features, pathophysiology, and treatment. *J Neurosci Res* 2016; 94(8): 685-692.

Příloha č. 1

Seznam publikací autora:

1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

a) s IF (kumulativní IF: 4,346)

- Vodička J, Pecková L, **Kopal A**, Ehler E, Chrobok V. *Vyšetření čichu u neurologických onemocnění pomocí Testu parfémových fixů*. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(1): 45-50. **IF 0,393**
- **Kopal A**, Mejzlíková E, Lízrová Preiningerová J, Brebera D, Ulmanová O, Ehler E, Roth J. *Changes of retina are not involved in the genesis of visual hallucinations in Parkinson's disease*, *Parkinsons Dis* 2015, ID 709191, 6 pages. **IF 2,098**
- Pospichalova K., Vodicka J., **Kopal A**. *New test of odor pleasantness in Parkinson's disease*. *Funct Neurol* 2016; 31(3): 149-155. **IF 1,855**
- **Kopal A**, Dusek P, Brichova M, Roth J, Ulmanova O, Klempir J, Lizrova Preiningerova J. *No evidence for structural and functional impairment of retina in patients with Huntington's disease*, manuskript v přípravě

2. publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) s IF

- **Kopal A**, Dostál V, Krasulová E, Ehler E. *Akutní choreatický syndrom: kazuistika*. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(3): 336-339. **IF 0,037**
- **Kopal A**, Ehler E, Rektorová I. *Progredující spasticita, kognitivní deficit a nevýbavné kortikální motorické evokované potenciály jako klinické příznaky pravděpodobné primární laterální sklerózy - kazuistika*. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(5): 579-583. **IF 0,279**
- Ehler E, **Kopal A**, Mandysova P, Vojtisek P, Zamecnik J. *Stiff-person syndrome associated with myotonic dystrophy type 2 - a case report*. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(1): 104-108. **IF 0,159**

b) bez IF (kapitoly do knihy)

- Vodička J, Dudová I, Matoušek P, **Kopal A**, Svačina Š, Kastner J, Lipina R. *Příčiny poruch čichu*. In: *Poruchy čichu a chuti*. Editor: Prof. MUDr. Viktor Chrobok, CSc., PhD., zástupce editora: Doc. MUDr. Pavel Komínek, PhD., MBA. Nakladatelství Tobiáš, 2012, 76-119.

c) bez IF

- **Kopal A**, Dostál V, Geier P, Ehler E. *Maligní neuroleptický syndrom u pacientky s Parkinsonovou chorobou a akutní interkurentní infekcí*. *Neurol. pro praxi*, 2006; 3: 158-159.
- **Kopal A**, Mrklovský M, Ehler E. *Akutní diseminovaná encefalomyelitida a její možná záměna s AIDP*. *Neurol. pro praxi*, 2007; (8)6: 364-366.
- **Kopal A**, Ehler E, Kerekes Z, Mrklovský M. *Primární lymfom mozku*. *Neurol. pro praxi* 2010; 11(2): 129-132.
- Ehler E, **Kopal A**, Mrklovský M, Košťál M. *Cerebral venous thrombosis after a cesarean delivery*. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2010; 53(2): 109-113.
- **Kopal A**, Ehler E, Mrklovský M. *Spontánní intrakraniální hypotenze*. *Prakt. Léč.* 2010; 90 (8): 486-489.
- **Kopal A**, Latta J, Mrklovský M, Ehler E. *Stiff limb syndrom*. *Neurol. pro praxi* 2010; 11(6):418-421.

- Ehler E, **Kopal A**, Mandysová P, Latta J. *Komplikace ischemické cévní mozkové příhody.* Neurol. praxi 2011; 12(2): 129-134.